

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-045597

(43)Date of publication of application : 17.02.1998

(51)Int.CI.

A61K 31/505
A61K 31/505
A61K 9/70
A61K 47/14

(21)Application number : 08-201400

(71)Applicant : TOKO YAKUHIN KOGYO KK

(22)Date of filing : 31.07.1996

(72)Inventor : ASAMI YURIKO

SATO TOSHIAKI

(54) EXTERNAL PREPARATION FOR TREATING HYPERTENSION AND URINARY DISTURBANCE

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject effective therapeutic agent not causing adverse effects such as orthostatic hypotension, high in safety, comprising a medicine having an α 1 receptor blocking action such as prazosin and a specific percutaneous absorption promoter.

SOLUTION: This therapeutic agent comprises (A) preferably 0.05-1wt.% of a medicine selected from prazosin, tetrazocine, tamuslosin and their hydrochlorides having an α 1 receptor blocking action and (B) preferably 0.2-3wt.% of an 8-24C polyhydric alcohol fatty acid ester (preferably a monoglycerol 8-18C fatty acid ester) as a percutaneous absorption promoter. The objective external preparation can be optionally mixed with a water-soluble base such as macrogol ointment, an oily base such as vaseline and an emulsifying agent such as a polyoxyethylene alkyl ether. These bases and additives can be used in amounts of 1-80wt.%. Further, the preparation can be mixed with a proper amount of water or a buffer solution.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-45597

(43)公開日 平成10年(1998)2月17日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 31/505	ABU		A 61 K 31/505	ABU
	ACV			ACV
9/70	3 4 1		9/70	3 4 1
47/14			47/14	N

審査請求 未請求 請求項の数2 OL (全 5 頁)

(21)出願番号	特願平8-201400	(71)出願人	391031247 東光薬品工業株式会社 東京都足立区新田3丁目8番19号
(22)出願日	平成8年(1996)7月31日	(72)発明者	浅見百合子 東京都足立区新田3丁目8番19号 東光薬品工業株式会社内
		(72)発明者	佐藤利明 東京都足立区新田3丁目8番19号 東光薬品工業株式会社内
		(74)代理人	弁理士 稲木次之 (外1名)

(54)【発明の名称】 高血圧症、排尿障害治療用外用剤

(57)【要約】

【課題】 α_1 受容体遮断作用を有する薬物の有効性及び安全性の高い経皮吸収剤を提供する。

【解決手段】 α_1 受容体遮断作用を有する薬物と、炭素数8～24の多価アルコール脂肪酸エステルと、必要に応じ製剤学上通常用いられる基剤、添加剤等を用いた外用剤からなり、薬物を0.01～2w%、多価アルコール脂肪酸エステル0.1～5w%、必要に応じ基剤、添加剤等を1～80w%含有したことを特徴とした経皮吸収剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 α_1 受容体遮断作用を有するプラゾシン、テラゾシン、タムスロシン及びそれらの塩酸塩から選ばれる薬剤と、経皮吸収促進剤として炭素数8～24の多価アルコール脂肪酸エステルを一種又は二種以上含有させたことを特徴とする高血圧症、排尿障害治療用外用剤。

【請求項2】 組成物中のプラゾシン、テラゾシン、タムスロシン及びそれらの塩酸塩を0.01～2w%、多価アルコール脂肪酸エステルを0.1～5w%含有し、必要に応じ1～80w%の製剤学上通常用いられる基剤、添加剤等を用い、水又は緩衝液を適量添加したことを特徴とする請求項2記載の高血圧症、排尿障害治療用外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は外用剤に関し、より詳細には、製剤中に多価アルコール脂肪酸エステル、必要に応じ一種又は二種以上の製剤学上通常用いられる基剤、添加剤及び基布例えは不織布等を用い、 α_1 受容体遮断作用を有するプラゾシン、テラゾシン、タムスロシン及びそれらの塩酸塩を経皮的に吸収させる外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 α_1 受容体遮断作用を有する薬物は、高血圧症に対し経口投与した場合、起立性低血圧等の副作用が現れるという欠点を有している。これらは、初回投与の最高血中濃度に起因している可能性があり、その投与方法は多くの場合低用量より開始し臨床症状に応じ適宜増減する方法がとられる。また、副作用が発現した場合すみやかに血中薬物濃度を低下させることができ難である。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】排尿障害治療に対しても、 α_1 受容体遮断作用による起立性低血圧等の副作用の発現が認められ治療上問題となる場合が多い。

【0004】プラゾシン、テラゾシン、タムスロシン及びそれらの塩酸塩の経皮吸収剤は、経口剤と異なり初期の高い血中濃度を生じることなく、長時間一定の血中薬物濃度を得ることができるために臨床効果にとって都合が良いばかりでなく、副作用の低減が可能である。また、副作用の発現が見られた場合は、剥離することにより血中薬物濃度を速やかに低下させることができるのであるため、有効性及び安全性の高い投与方法である。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、プラゾシン、テラゾシン、タムスロシン及びそれらの塩酸塩、多価アルコール脂肪酸エステル、必要に応じ製剤学上通常用いられる基剤、添加剤、基布例えは不織布等を用い、水又は緩衝液を適量加え製造した外用剤が、プラゾシン、テラゾシン、タムスロシン及びそれらの塩酸塩を十

分にかつ速やかに経皮吸収させることを見いだし、本発明に至った。

【0006】本発明は、(a)プラゾシン、テラゾシン、タムスロシン及びそれらの塩酸塩、(b)多価アルコール脂肪酸エステルを含有し、かつ(a)及び(b)を処方中に：

(a) 0.01～2w%

(b) 0.1～5w%

含有し必要に応じ一種又は二種以上の製剤学上通常用いられる基剤、添加剤を特定の割合で配合することができ、水又は緩衝液を適量加え製することを特徴とする経皮吸収剤を提供するものであり、さらに必要に応じ基布例えは不織布等を用いることができる。

【0007】プラゾシン、テラゾシン、タムスロシン及びそれらの塩酸塩は、0.01～2w%含有可能であるが、好ましくは0.05～1w%が望ましい。

【0008】多価アルコール脂肪酸エステルは、その代表的物質としてグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル等があげられ好ましくはモノグリセリン脂肪酸エステルが望ましい。

【0009】また、多価アルコール脂肪酸エステルの脂肪酸は炭素数8～24の不飽和又は飽和脂肪酸で、好ましくは炭素数8～18が望ましい。

【0010】多価アルコール脂肪酸エステルは、組成中に0.1～5w%含有可能であるが、好ましくは0.2～3w%が望ましい。

【0011】製剤学上通常用いられる基剤、添加剤は、例えは親水軟膏、吸水軟膏をはじめとする乳剤性基剤、マクロゴール軟膏等の水溶性基剤、ワセリン、ミリスチン酸イソプロピル、流動パラフィン、高級アルコール等の油性基剤、アラビアゴム、ゼラチン、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロリドン等の水溶性高分子、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、四級アンモニウム塩、精製水添卵黄レシチン、精製水添大豆レシチン等の乳化剤、低級アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール）、及びグリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブタンジオール、ポリエチレングリコール等の多価アルコール類を一種又は二種以上配合することができ、軟膏剤、クリーム剤、ゲル、外用液剤、外用懸濁液剤等の経皮吸収剤とことができる。

【0012】

【作用】本発明の経皮吸収剤は、プラゾシン、テラゾシン、タムスロシン及びそれらの塩酸塩と多価アルコール脂肪酸エステルを特定の割合で含有するものであり、この製剤を用いることによりプラゾシン、テラゾシン、タ

ムスロシン及びそれらの塩酸塩を有効かつ安全に投与でき臨床上極めて有用である。

【0013】

【実施例】

実施例1~4

塩酸アラゾシン1w%にモノグリセリン脂肪酸エステルとしてラウリン酸エステル（炭素数12:C₁₂）又は、オ

レイン酸エステル（炭素数18:C₁₈）、エタノール、1,3-ブタンジオールを表1に記載する割合で混合し、精製水を適量加え本発明の経皮吸収剤（実施例1~4）を調製した。

【0014】

【表1】

被験試料	C ₁₂ w%	C ₁₈ w%	エタノール w%	1,3-ブタン ジオール w%	F lux μg/cm ² /hr
参考例 1	0	0	40	10	2.9
実施例 1	5	0	40	10	124.5
実施例 2	1	0	40	10	125.0
実施例 3	0	5	40	10	155.7
実施例 4	0	0.5	40	10	125.1

【0015】実施例5~7

塩酸アラゾシン1w%にモノグリセリン脂肪酸エステルとしてラウリン酸エステル（炭素数12:C₁₂）又は、オレイン酸エステル（炭素数18:C₁₈）、エタノール、1,3-ブタンジオールを表2に記載する割合で混

合し、精製水を適量加え本発明の経皮吸収剤（実施例5~7）を調製した。

【0016】

【表2】

被験試料	C ₁₂ w%	C ₁₈ w%	エタノール w%	1,3-ブタン ジオール w%	F lux μg/cm ² /hr
参考例 2	0	0	40	10	0.4
実施例 5	5	0	40	10	84.0
実施例 6	0	1	40	10	14.0
実施例 7	0	0.5	40	10	14.6

【0017】実施例8~13

塩酸タムスロシン0.06w%にモノグリセリン脂肪酸エステルとしてカプリル酸エステル（炭素数8:C₈）又は、ラウリン酸エステル（炭素数12:C₁₂）又はオレイン酸エステル（炭素数18:C₁₈）にエタノ

ル、1,3-ブタンジオールを表3に記載する割合で混合し、精製水を適量加え本発明の経皮吸収剤（実施例8~13）を調製した。

【0018】

【表3】

被験試料	C ₈ w%	C ₁₂ w%	C ₁₈ w%	エタノール w%	1,3-ブタン ジオール w%	F lux μg/cm ² /hr
参考例 3	0	0	0	40	10	0.0
実施例 8	1	0	0	40	10	4.4
実施例 9	0.5	0	0	40	10	1.1
実施例 10	0	1	0	40	10	7.5
実施例 11	0	0.5	0	40	10	6.3
実施例 12	0	0	1	40	10	0.7
実施例 13	0	0	0.5	40	10	0.3

【0019】実施例14

片面に薬剤不透過性の支持体を有する不織布の皮膚に接する面に実施例5の試料を塗布し、本発明の経皮吸収剤（実施例14）を調製した。

【0020】実施例15

(重量%)

片面に薬剤不透過性の支持体を有する不織布の皮膚に接する面に実施例10の試料を塗布し、本発明の経皮吸収剤（実施例15）を調製した。

【0021】下記に示す配合からなる経皮吸収外用剤（実施例16、17及び18）を調製した。

実施例16 実施例17 実施例18

塩酸テラゾシン	1.0	—	2.0
塩酸タムスロシン	—	0.06	—
モノグリセリン脂肪酸エステル (C ₁₂)	5.0	2.0	5.0
プロピレングリコール	10.0	10.0	10.0
エタノール	20.0	20.0	20.0
カルボキシビニルポリマー 5%水溶液	10.0	10.0	10.0
トリエタノールアミン	2.0	2.0	2.0
メチルパラベン	0.05	0.05	0.05
精製水	51.95	55.89	50.95

【0022】

【参考例】

参考例1

塩酸プラゾシン 1w%にエタノール、1, 3-ブタンジオールを表1に記載する割合で混合し、精製水を適量加え経皮吸収剤（参考例1）を調製した。

【0023】参考例2

塩酸テラゾシン 1w%にエタノール、1, 3-ブタンジオールを表2に記載する割合で混合し、精製水を適量加え経皮吸収剤（参考例2）を調製した。

【0024】参考例3

塩酸タムスロシン 0.06w%にエタノール、1, 3-ブタンジオールを表3に記載する割合で混合し、精製水を適量加え経皮吸収剤（参考例3）を調製した。

タンジオールを表3に記載する割合で混合し、精製水を適量加え経皮吸収剤（参考例3）を調製した。

【0025】参考例4

片面に薬剤不透過性の支持体を有する不織布の皮膚に接する面に参考例2の試料を塗布し、本発明の経皮吸収剤（参考例4）を調製した。

【0026】参考例5

片面に薬剤不透過性の支持体を有する不織布の皮膚に接する面に参考例3の試料を塗布し、本発明の経皮吸収剤（参考例5）を調製した。

【0027】下記に示す配合からなる経皮吸収外用剤（参考例6及び7）を調製した。

重量%

塩酸テラゾシン	1.0
塩酸タムスロシン	—
プロピレングリコール	10.0
エタノール	20.0
カルボキシビニルポリマー 5%水溶液	10.0
トリエタノールアミン	2.0
メチルパラベン	0.05
精製水	56.95

【0028】

【試験方法】

試験方法1

皮膚透過性試験(1)

雄性ヘアレスラットの腹部摘出皮膚を2チャンバー拡散セル（有効拡散面積：0.79 cm²）に挟み、角質層側に被験試料を、真皮側に精製水を加え被験試料中薬物の透過性を評価した。透過性の評価は、精製水中の薬物量を経時的にHPLCを用いて測定し、24時間の累積透過量よりF1ux値 (μg/cm²/hr) を求ることにより行った。

【0029】試験方法2

皮膚透過性試験(2)

雄性ヘアレスラットの腹部摘出皮膚をフランツ型拡散セル（有効拡散面積：3.14 cm²）に挟み、角質層側に被験試料を、真皮側に精製水を加え被験試料中薬物の透過性を評価した。透過性の評価は、精製水中の薬物量を経時的にHPLCを用いて測定し、累積透過量よりF

参考例6 参考例7

塩酸テラゾシン	1.0
塩酸タムスロシン	—
プロピレングリコール	10.0
エタノール	20.0
カルボキシビニルポリマー 5%水溶液	10.0
トリエタノールアミン	2.0
メチルパラベン	0.05
精製水	56.95

1ux値 (μg/cm²/hr) を求ることにより行った。

【0030】実施例1～4で得られた本発明の外用剤及び参考例1で得られた外用剤の皮膚透過性試験は試験方法1を用いた。

【0031】また、実施例5～18で得られた本発明の外用剤及び参考例2～7で得られた外用剤の皮膚透過試験は、試験方法2を用いた。

【0032】

【結果】

(1) 実施例1～4及び参考例1の結果は前記表1に示す通りとなった。表1より明らかな通り、本発明の外用剤は塩酸プラゾシンの良好な皮膚透過性を示した。

【0033】(2) 実施例5～7及び参考例2の結果は前記表2に示す通りとなった。表2より明らかな通り、本発明の外用剤は塩酸テラゾシンの良好な皮膚透過性を示した。

【0034】(3) 実施例8～13及び参考例3の結果

は前記表3に示す通りとなった。表3より明らかな通り、本発明の外用剤は塩酸タムスロシンの良好な皮膚透過性を示した。

【0035】(4) 実施例14、15及び参考例4、5の結果は表4に示す通りとなった。

【0036】

【表4】

	Flux $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$
参考例4	0.15
実施例14	25.2
参考例5	0.0
実施例15	3.8

【0037】表4より明らかな通り、本発明の外用剤は塩酸テラゾシン及び塩酸タムスロシンの良好な皮膚透過性を示した。

【0038】(5) 実施例16、17及び参考例6、7の結果は表5に示す通りとなった。

【0039】

【表5】

	Flux $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$
参考例6	0.1
実施例16	15.0
参考例7	0.0
実施例17	3.5
実施例18	30.0

【0040】表5より明らかな通り、本発明の外用剤は塩酸テラゾシン及び塩酸タムスロシンの良好な皮膚透過性を示した。

【0041】

【発明の効果】以上述べたように本発明にかかる外用剤は、従来の経口投与のものに比較し、経皮吸収剤として使用されるため起立性低血圧等の副作用を生じることなく、長時間一定の薬効を得ることができる。